

# 胆膵の良性疾患(腫瘍、腫瘍様病変)の診断と治療

富山医科薬科大学第二外科 塚田 一 博

## はじめに

胆道腫瘍や膵臓腫瘍の診断、治療は近年の画像診断や、外科管理の進歩により確立しつつあるが、悪性腫瘍との鑑別やその治療に関しては、いまだ悩ましい点が多い。本稿では胆道と膵臓における良性腫瘍と、さらに悪性腫瘍と鑑別する必要がある腫瘍性病変の主なものについて、胆管、胆嚢、膵臓にわけてのべる。乳頭部腫瘍ならびに最近のトピックスである膵臓の嚢胞性疾患はそれぞれ別稿がありそれを参照して戴きたい。従って膵臓に関しては内分泌腫瘍と腫瘤形成性膵炎についてのみ述べる。

## 1、胆管の良性疾患(腫瘍、腫瘍様病変)の診断と治療

胆管の良性腫瘍は非常に稀である。1971年 Burhans ら<sup>1)</sup>は胆道系手術4,000例のなかの4例(0.1%)が胆管良性腫瘍であり、それは新生物のなかの6%であったと報告している。これに先んじ1931年 Shapiro ら<sup>2)</sup>は剖検例2,500例の3例(0.12%)、Marshall ら<sup>3)</sup>は手術症例22,000例中の4例(0.018%)と報告している。本邦では1989年中澤ら<sup>4)</sup>は、経皮経肝胆道内視鏡(PTCS)による検索がなされた257例の中で、悪性腫瘍は111例、胆管(肝内を含む)結石は119例であるのに対し、胆管の良性疾患としては胆道狭窄が4例、胆管ポリープ(良性)が4例(1.6%)と記載している。

胆道良性腫瘍のまとまった報告としては、1950年 Chu ら<sup>5)</sup>により54例の、1962年に Dowdy ら<sup>6)</sup>により43例の、また、1971年 Burhans ら<sup>1)</sup>により88例の集計がそれぞれ報告されている。本邦では1980年正田ら<sup>7)</sup>により24例が、1985年狩野ら<sup>8)</sup>

により18例が、1990年早雲ら<sup>9)</sup>により50例が、1992年関ら<sup>10)</sup>により24例が集計されている。また1993年の下田ら<sup>11)</sup>や1998年の諏訪ら<sup>12)</sup>はそれぞれ13例、54例の amputation neuroma を報告している。これらの報告の間には頻度や実数に若干の違いが認められるが、これは amputation neuroma や炎症性ポリープなどを含めて良性腫瘍として報告している場合や、良性腫瘍の一部に悪性

表1、胆管良性腫瘍と腫瘍性病変の分類<sup>16)</sup>

- 1) Epithelial
  - 1、Adenoma
    - Tubular
    - Papillary
    - Mixed
  - 2、Adenomatosis (papillomatosis)
  - 3、Cystadenoma
    - Serous
    - Mucinous
    - Mesenchymal stroma
  - 4、Heterotopia
    - Gastric
    - Pancreatic
    - Adrenal
- 2) Non-epithelial
  - 1、Granular cell tumor
  - 2、Von Meyenberg complex
  - 3、Benign mesenchymal tumor
    - Fibroma
    - Lipoma
    - Neurofibroma
    - Paraganglioma
  - 4、pseudotumors

腫瘍の存在を認めた場合も大部分を占める良性腫瘍の臨床的意義を強調する意味で良性腫瘍として報告も認められるためである。更に、肝内の bile duct adenoma<sup>13)</sup> や乳頭部の良性腫瘍を含めた報告も認められる<sup>14)</sup>。

胆管良性腫瘍は総報告数が小数である一方、その分類は多岐にわたっている。Albores-Saavedra and Henson の分類<sup>15)</sup> を参考に表 1 に示す。また、Beazley and Blumgart ら<sup>16)</sup> は① Papilloma, adenoma and multiple biliary papillomatosis、② Granular cell myoblastoma、③ Neural tumor、④ Leiomyoma の 4 型に分類し、さらに Pseudotumors, inflammatory masses and heterotopic tissue を別項に分類している。一方、Cattell ら<sup>17)</sup> は胆管の良性隆起性病変を臨床的意味から考え細分化せず、すべてを papilloma とし扱うことを提案している。小塚ら<sup>18)</sup> は同様な考えからすべてを腺腫として表現している。

胆管良性腫瘍の臨床症状では特徴的なものはない。中では黄疸を主訴とし悪性腫瘍を疑わせることが多いが、この黄疸は一過性であり、他の症状も乏しい。良性腫瘍の多くは緩徐な増大を示すため、前述の黄疸を含め症状は間欠的であったり、一過性であったりする。体重減少などの全身所見の異常は多くの場合認められない。

確定診断は切除標本でなされる場合がほとんどであるが、US、CT、ERCP、PTC、MRCP などが診断に用いられる。とくに PTCS は組織診断が可能であり<sup>19)</sup>、治療法との関連でその重要性が強調される。前述のように中澤ら<sup>4)</sup> は PTCS を用いて 4 例の胆管良性腫瘍を報告しており、中山ら<sup>20)</sup> は胆道の隆起性病変に PTCS による検索を行い adenomyomatous hyperplasia という組織診断を得たことを報告している。

治療は、良性腫瘍と確認できれば経過観察も一つの手段ではあるが、多くは黄疸を繰り返すなどの臨床症状を伴っており、必要最小限の切除が必要となる。特に、最も多い腺腫では adenoma や papilloma の一部に癌を認める報告がなされてお

り、悪性のポテンシャルは高いと考えられる。この観点から切除を基本とし、術式としては胆管切除から発生部位や範囲により PD ないし肝切除まで考慮される<sup>21)</sup>。

#### 1) 腺腫 (adenoma)、乳頭腫 (adenomatosis、papillomatosis)、嚢胞腺腫 (cyst adenoma)

多彩な胆管良性腫瘍の中で最も多くを占めるのが adenoma であり papilloma である。bile duct adenoma としては 1988 年 Allaire ら<sup>13)</sup> によって 152 例の報告が行われているが、これは肝被膜下の孤立性腫瘍を報告しており、現在は肝外胆管の腺腫とは別に肝内胆管腺腫 (intrahepatic bile duct adenoma) とよび区別される<sup>22)</sup>。論文のタイトルで誤解しないことが必要である。肝外胆管の腺腫の中では乳頭部とその近傍が 47% を占める<sup>15)</sup>。組織学的には adenoma は管腔構造が主体であり、papilloma は上皮が乳頭状に増殖しており、稀に報告のある嚢胞腺腫は管腔が拡張し嚢細胞状になったものであり、平井らはそれぞれに移行がみられることから、これらを villo-papillomatosis とよび一連の疾患群としている<sup>21)</sup>。

癌化に関しては、症例の少なさからそれぞれの症例を再吟味する必要がある。Cattell ら<sup>17)</sup> は① papilloma (simple, multiple papillomatosis, cystic papilloma)、② papilloma with carcinomatous change、③ papillary adenocarcinoma に分けている。とくに乳頭状の腫瘍はまず癌を疑う必要があり、中でも多発の乳頭腫は乳頭腫症 (papillomatosis) として、組織学的に良性と判断されても残存の腫瘍の粘液産生による黄疸や、悪性転化などが報告されるなど、臨床的に悪性の経過をたどるものが知られている。<sup>23)24)</sup> また胆管乳頭腫に K-ras の点突然変異を認めた報告もあり<sup>25)</sup>、low grade malignancy, borderline malignancy として扱われる。乳頭腫症の男女比は 32 対 20 で男性に多く、年齢は 21 歳から 89 歳と幅広いが、平均 58 歳と中高年に多い<sup>26)</sup>。肝内胆管に及んで多発する場合は有り、両側の肝内に認められれば、良性とはいえ根治切除は不可

能である<sup>27) 28)</sup>。一方、志賀の報告では<sup>29)</sup>肝門部胆管5例を含む肝外嚢胞腺腫17例の分析では、肝内嚢胞腺腫との合併が5例あり、男女比は1対16と女性に圧倒的に多く認められた。肝内嚢胞腺腫に関しては、症例集積とovarian type stromaなどの検討で膵臓の嚢胞性疾患と同様に分類されるものと思われる。

治療はadenoma carcinoma sequenceやlow grade malignancyの考え方からも断端遺残のない切除が基本となる。必要最小限の切除が望まれるが、Dowdyら<sup>6)</sup>は37例の切除例で再発した5例中の4例が局所切除であったと報告しており、腫瘍の存在範囲や組織診断をふまえた判断が重要である。

## 2) 神経腫 (neuroma)、断端神経腫 (amputation neuroma, traumatic neuroma)

神経腫は過形成であり真の腫瘍ではなく、胆道手術や外傷などに発生する神経が過剰に再生し、繊維組織などに被われた結節を形成したものである。肝外胆管良性腫瘍や腫瘍性病変とした中に集計されることが多い。諏訪ら<sup>12)</sup>は胆嚢摘出後などの術後症例45例を含む54例を集計しているが、神経腫と術前診断されたものは3例で、ほかは胆管狭窄18例、胆管悪性腫瘍11例、胆管良性腫瘍3例などであり、少ない胆管良性腫瘍に比較し本疾患の頻度は高い。

治療は切除が基本であるが、遺残胆嚢管に発生したもので小さいものは摘出も十分可能であるとの報告もある<sup>30)</sup>。また広範な狭窄から胆管癌やPSCを疑われることもある<sup>12)</sup>。さらに本邦報告例には膵頭十二指腸切除が適応されたものもあり、本疾患を十分考慮し、術前PTCSや術中迅速標本の組織診断により、過大な手術侵襲をさけることが必要である。また一方で、PTCD管理であっても長期延命も可能であることも銘記すべきである<sup>12)</sup>。

## 3) その他の主な胆管良性腫瘍、腫瘍性病変

その他の乳頭部を除く肝外胆管の良性腫瘍、腫

瘍性病変のなかでも非上皮性腫瘍は大変少なく、平滑筋腫は斎藤ら<sup>31)</sup>が1996年4例の集計を記載している。腫瘍は2～4cm大で3例が黄疸を認め、臨床的には胆管癌が病理学的には平滑筋肉腫がおもな鑑別診断であるが今後はgastrointestinal stromal tumor (GIST)の観点から検討されるものとする。

非腫瘍である炎症性偽ポリープの報告は足立ら<sup>32)</sup>が7例の集計を記載しているが、黄疸などの臨床症状は全症例に合併した総胆管結石によるものであることを示し、それがポリープの病因と考えられている。一方清水ら<sup>33)</sup>は肝門部の炎症性偽ポリープを報告しているが、結石の合併は認めていない。悪性腫瘍ならびにPSCとの鑑別が問題となる場合もある。

## 2、胆嚢の良性疾患 (腫瘍、腫瘍様病変) の診断と治療

胆嚢の良性腫瘍ならびに腫瘍様病変は、最近の画像診断の発達と病理標本の精査に伴って、発見、報告される機会が多くなっている<sup>34)</sup>。超音波検査の1.2～2%に認められるとの報告があり<sup>35)</sup>、さらに検診での胆嚢ポリープの検出率は3.2%とされるが、そのほとんどがコレステロールポリープである<sup>36)</sup>。いわゆる腫瘍様病変と比較すると良性胆嚢腫瘍の報告頻度は圧倒的に少ない。また、台湾では6.9%<sup>37)</sup>との報告がある。摘出標本を用いた検討では13～13.8%に認められている<sup>38) 39)</sup>。

胆嚢の良性腫瘍ならびに腫瘍様病変における、ChristensenとIshak<sup>40)</sup>の分類を表2に示す。臨床的な観点から、上皮性病変か非上皮性病変かわけ、その上で上皮性病変を腺腫と過形成に分ける方法もある<sup>41)</sup>。腫瘍性を重要視するか、臨床的頻度を重要視するか、言い換えれば病理学的なアプローチを基準にするか、あるいは臨床肉眼分類を重要視するかで分類に差が生じることになる。これが海外文献との比較が出来にくい要因のひとつである。

さて、胆嚢の良性腫瘍は胆嚢隆起性病変とくに小隆起性病変として診断される場合が多く、悪性

表 2、胆嚢良性腫瘍と腫瘍性病変の分類<sup>40)</sup>

- 1) Benign tumors
  - Epithelial
    - Adenoma, papillary
    - Adenoma, nonpapillary
  - Supporting tissue
    - Hemangioma
    - Lipoma
    - Leiomyoma
    - Granular cell tumor
- 2) Benign pseudotumors
  - Hyperplasia
    - Adenomatous
    - Adenomyomatous (adenomyoma)
  - Heterotopia
    - Gastric mucosa
    - Intestinal mucosa
    - Pancreas
    - Liver
  - Polyp
    - Inflammatory
    - Cholesterol
  - Miscellaneous
    - Fibroanthogranulomatous inflammation
    - Parasitic infection
    - Others

性病変の大きさの検討では土屋らの多施設集計<sup>49)</sup>による503例の検討の他、多数の報告がなされた<sup>34) 48) 50)</sup>。白井らの報告<sup>38)</sup>をベースに病変の大きさと疾患分類を表3に示すが、悪性腫瘍の頻度は10mmをこえると顕著である。さらに図1に示すように画像や切除標本による表面形態の観察でより鑑別できる<sup>50) 51) 52)</sup>。

胆嚢良性腫瘍は治療の中で、胆石などの併存疾患の症状にもよるが、胆嚢の5mm以下の良性病変は経過観察となる。もちろん5mm以下でも胆嚢癌の報告はあるため<sup>53)</sup>、注意は必要である。また、10mm以上の場合でもコレステロールポリープや非腫瘍性を確認できれば経過観察する場合もあるが<sup>54)</sup>、一般的には胆嚢摘出術の適応となる<sup>55) 56)</sup>。悪性を疑う場合は腹腔鏡下手術ではなく開腹手術が適応される。術中明らかな癌の存在を認めなくても術後切除標本で指摘されることは少なくない。平坦型胆嚢癌が多いためであるが、少なくとも隆起性変化を確認することや、術中10分ホルマリン固定法による胆嚢粘膜の変化を検索することが重要で、さらに全断面による病理学的検索が必要である。とはいえ、術中迅速診断による癌の深達度診断は難しいことから、必要以上の手術を回避するため、明らかな進行癌を除き胆嚢の全層切除をおこない胆嚢管の迅速診断のみを行うという、二期的根治切除をも考慮した上での、手術方針をとることも重要である。

腫瘍等などの鑑別診断では隆起の大きさと、形態とくに隆起の茎が重要である。図1に胆嚢小隆起病変の鑑別要点を胆嚢癌との比較を含めて示す<sup>42)</sup>。繰り返すが、この鑑別の要点の一つは隆起性病変の茎であり、この描出には超音波診断<sup>43)</sup>とともに、超音波内視鏡診断が有用である<sup>44) 45)</sup>。さらにカラドップラーによる血流の描出とその速度は癌との鑑別に重要である<sup>46) 47)</sup>。しかし、コレステロールポリープであっても7mm以上の大きさになると血流シグナルが認められるとの報告もあり注意を要する<sup>48)</sup>。隆起

表 3

疾患	最大径(mm)				合計
	<5	5-10	10-15	15<	
良性					
腺腫	3	5	3	0	11
過形成性ポリープ					
固有上皮型	61	7	2	0	70
化生上皮型	120	5	1	0	126
コレステロールポリープ	367	25	5	1	395
肉芽性ポリープ	121	35	2	0	158
繊維性ポリープ	12	0	1	2	15
リンパ性ポリープ	1	1	0	0	2
悪性					
繊維腫内癌	2	2	0	3	7
隆起性胆嚢癌	2	2	5	13	22
カルチノイド	2	0	0	0	2
合計	691	82	19	19	811

1) 腺腫、乳頭腫、ならびに乳頭腫症

胆嚢腺腫はChristensen and Ishakら<sup>40)</sup>はpapillaryとnon-papillaryに分類したが、Albores-SaavedraらのWHO分類ではtubularとpapillaryにわけ、さらに乳頭状に多発するものは、胆管と同様にpapillomatosisに分類した<sup>57)</sup>。Christensen and Ochsner<sup>58)</sup>、佐藤ら<sup>39)</sup>は、胆嚢腺腫の頻度を摘出胆嚢の1～8.5%と、Kimuraら<sup>59)</sup>は胆嚢乳頭腫が摘出胆嚢の1%前後、乳頭腫症は0.38%と報告している。また、糸井ら<sup>60)</sup>は胆嚢腺腫を①管状腺腫、②(管状)乳頭状腺腫、③粘液嚢胞腺腫に分け、その中の乳頭状腺腫は組織異型度の低い癌と判断している。さらに、管状腺腫57例を検討し幽門腺型と腸型に分け、癌化率(腺腫内癌率)を比較している。それぞれ44%と20%に認められ、幽門腺型腺腫の癌化率は大きさに比例し、15mm以上では66.7%であったと述べている。

胆嚢腺腫には胆石の合併が認められ、その関係を示唆する論文もある<sup>61)</sup>。腺腫自体の特異的な症状はないが、併存する胆石による上腹部痛、右季肋部痛などが認められ、まれに隆起性病変自体の脱落による症状の出現も考えられる。

診断は超音波や超音波内視鏡が最も有用であり、体位変換で通常移動しない腫瘍として捉えられ、表面性状は分葉状で比較的平滑である。内部エコーとして点状の低エコースポットと低エコー域が混在することが特徴である。コレステロールポリープとの鑑別は多くの場合可能であるが、腺腫内癌や癌との鑑別は難しい。

一方でこれらの腺腫内癌は92%が有茎性であり、併存する癌は隆起の頭部に限局しており茎部への浸潤は認められないとしている。すなわち隆起性の管状腺腫の一部に癌の併存があっても、治療は隆起性腫瘍部の切除で十分となり、臨床的には胆嚢摘出術が適応される。しかし、胆嚢癌の進展の多くは平坦型から結節、びまん浸潤型に進展することから、この腺腫内癌を経る経路は胆嚢癌治療の観点からはあまり重要な位置を占めてはいないと考えられる。

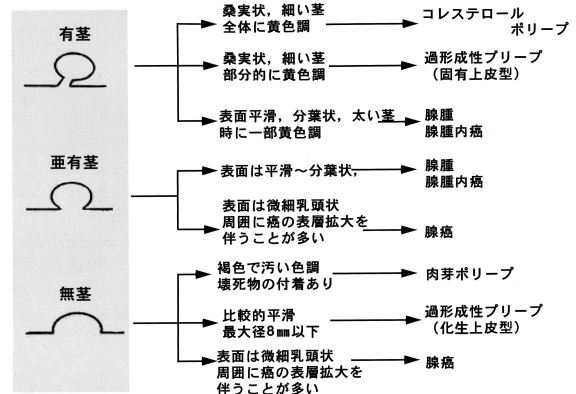


図1、胆嚢小隆起病変の肉眼的鑑別の要点<sup>42)</sup>

2) コレステロールポリープと過形成性ポリープ

コレステロールポリープは胆嚢の小隆起性病変で最も多い。通常有茎性で細い。頭部は黄色調で桑実状である(図1)。10mmをこえるものは1.7%であり、94.4%は5mm以下である。固有上皮からなる豊富な腺管形成を伴うと、過形成性ポリープとの区別は難しい。隆起を形成する間質に泡沫細胞を豊富に含む場合はコレステロールポリープとする。

過形成性ポリープは腫瘍性変化としてとらえる考え方もあったが、細胞異型の程度、構造異型の程度、周辺粘膜との移行などから現在は非腫瘍性として分類されている<sup>38)</sup>。固有上皮型は有茎性で頭部は桑実状であり、コレステロールポリープと類似しているが、黄色調は通常見られない。化生上皮型は無茎ないし広基性で、5mmをこえることはなく、表面は比較的平滑である。

3) 胆嚢線維黄色肉芽腫と黄色肉芽腫性胆嚢炎

黄色肉芽腫性胆嚢炎(Xanthogranulomatous cholecystitis)は、胆嚢癌との鑑別が困難な肉眼像を呈する亜急性胆嚢炎であり<sup>62)</sup>、胆嚢の良性偽腫瘍として報告されている線維黄色肉芽腫様炎症(Fibro-xanthogranulomatous inflammation)<sup>63)</sup>とは同義の病態を指している。本症の発症機序は、結石の嵌頓によりRokitansky-Aschoffsinusから胆嚢壁内に胆汁が侵入し、これを組織球が貪食

し、次いで褐色色素を有する xanthoma cells よりなる肉芽腫が形成され、引き続いて異物性炎症、線維化へと進んでいくものと考えられている<sup>64)</sup>。

黄色肉芽腫性胆嚢炎の画像診断として、超音波検査では胆嚢内に嵌頓した結石と共に、胆嚢壁内には肉芽腫による結節状および帯状の低エコー所見が認められる。腹部 CT 検査では、びまん性の壁肥厚と広範な低吸収域の存在が特徴的で、さらに造影 CT では胆嚢粘膜面の染色性が連続性に保たれるとされる。また中には腹部 US、CT にて経時的に胆嚢の壁肥厚を観察し、比較的短期間に肉芽腫形成を認め、黄色肉芽腫性胆嚢炎の診断を得たとの報告も見られる<sup>65)</sup>。また術中エコー所見で胆嚢壁構造の観察により、粘膜層が連続的に捉えられることが診断に重要であるとされる<sup>62)</sup>。

治療では高度の炎症性変化により肝床からの隔離が困難で、肝床を含む胆嚢切除術が施行されることが多い。予後に関しては通常の胆石症と変わりなく良好である。

#### 4) アデノミオマトーシス（胆嚢腺筋腫症）

胆嚢腺筋腫症（Adenomyomatosis）は、Rokitansky-Aschoff sinus（RAS）が固有筋層から漿膜下層にかけて増生し、その結果として胆嚢壁が限局性にまたは胆嚢全体に肥厚した病変である。胆嚢壁肥厚をきたす疾患は特異的形態変化が乏しくしばしば診断に苦慮するが、比較的頻繁に見られる疾患であり悪性腫瘍もその中に含まれるため、的確な鑑別診断が求められる<sup>66)</sup>。胆嚢腺筋腫症の頻度は摘出胆嚢の2～5%であり、男性にやや多い傾向があり、好発年齢は50歳代である<sup>67)</sup>。臨床症状の大部分は腹部不定愁訴や、心窩部痛、右上腹部痛などであるが、胆石の合併が多いため、胆石による症状との鑑別が困難である。胆嚢腺筋腫症は病変の局在や広がりによって、diffuse type, segmental type, fundal type に分類される。特に segmental adenomyomatosis は胆嚢癌の合併が多い<sup>68)</sup> が、胆汁鬱滞により底部側粘膜の固有上皮が胃型化生上皮に変化することで胆嚢癌が発生すると推測されている<sup>69)</sup>。診断に際しては

RAS を描出することがポイントであり、粘膜上皮の憩室である RAS は、超音波検査で肥厚した胆嚢壁内に small cystic area としてみられる。また壁内結石を有する場合は、帯状に流れる comet-like echo が特徴的な所見である。超音波内視鏡は RAS や comet-like echo をより正確に描出できる。最近、MRCP が鑑別診断により有用であるとの報告もみられる<sup>70)</sup>。胆嚢腺筋腫症の治療としては、有症状例に対しては手術が施行される。症状がない場合でも、胆嚢癌との鑑別に難渋する症例に対しては、診断的治療として腹腔鏡下胆嚢摘出術が選択される。

#### 5) その他の主な胆嚢良性腫瘍、腫瘍性病変

胆嚢の非上皮性良性腫瘍の報告は極めて稀で、Christensen ら<sup>38)</sup> や WHO の分類<sup>55)</sup> でもこれらの記載はない。

乳頭状変化を伴う papillomatous cholesterosis は<sup>71)</sup>、癌との関連性からは注意を要するものの一つである。

胆嚢異所性粘膜も稀であるが、児玉らは8例を集計したが<sup>72)</sup>、胆嚢ポリープの術前診断が5例にされたのみで、術前診断は難しいと述べている。10mmをこえれば悪性病変との鑑別もあり胆嚢切除が適応になる。

### 3、膵臓の良性疾患（腫瘍、腫瘍様病変）の診断と治療

#### 1) 膵内分泌腫瘍（endocrine tumors of the pancreas）

膵内分泌腫瘍にはインスリノーマ（insulinoma）、グルカゴノーマ（glucagonoma）、VIPoma、ソマトスタチノーマ（somatostatinoma）など、ランゲルハンス島から発生する腫瘍に加えて、ガストリノーマ（gastrinoma）などの胎生期膵由来のG細胞腫瘍も含まれ、膵以外の臓器にも発生する。膵内分泌腫瘍は症状の面から、ホルモンを過剰に分泌し、そのホルモン独自の症状を示す症候性腫瘍（symptomatic tumor）と、血中ホルモンが正常で症状も出現しない無症候性腫

瘍 (asymptomatic tumor) に分類される。良、悪性の診断は病理標本上も困難なことがあるが、転移の有無はよい指標である。インスリノーマは10%ルールに従うといわれ90%が良性である。他の症候性腫瘍は好転移性で、多発性腫瘍も多く、良性と判断されることは少ない。ガストリノーマは50~90%が、グルカゴノーマは70~90%が、VIPomaは50%が、ソマトスタチノーマは67%が、また無症候性腫瘍に関しては60%が悪性といわれている<sup>73)</sup>。Multiple endocrine neoplasia (MEN)の合併はガストリノーマで最も合併する頻度が高く10~25%といわれているが、MENの合併と悪性度や予後に差がないとする報告が多い<sup>74) 75)</sup>。

膵内分泌腫瘍の頻度は膵腫瘍全体の約2%前後であり、人口10万人あたり1人以下とされている。各症候性腫瘍の相対頻度ではインスリノーマは68~75%、ガストリノーマは15~24%、VIPomaは1~4%、グルカゴノーマは1~4%とされている<sup>76) 77)</sup>。無症候性腫瘍は膵内分泌腫瘍の15~20%といわれているが、最近画像診断の進歩により偶然発見される無症候性腫瘍が増加している。

治療は良性であれば腫瘍核出術や摘出術など腫瘍の完全切除で完治する。しかし、大きいものや膵頭部の深部の腫瘍などでは、腫瘍核出術や摘出術で膵管損傷の恐れが強いと判断されれば、膵部分切除、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除などが適応される。

#### (1)インスリノーマ

乳幼児から高齢者まで広くみられ、やや女性に多い傾向がある。MEN I型を4%に合併する。典型的症状としてはWhipple 三徴であり、すなわち、①、空腹時、運動時の中枢神経症状、②、発作時血糖値50 mg/dl未満、③、ブドウ糖投与による急速な回復が認められる。軽い低血糖発作時にはもうろうとして異常行動を伴うことがあり、精神病と区別が難しいことがある。小児の場合は痙攣や昏睡が主症状で、慢性化すると体重増加、記憶障害、知能低下をきたす。インスリノーマは良性が多いが、10%は多発であることを考慮して、

外科治療に望むことが必要である。診断では絶食試験を経て各種画像検査を行うことが多く、負荷試験は推奨されなくなっている。なおpercutaneous transhepatic portal vein sampling (PTPVS)による腫瘍の局在診断は侵襲的であるが有用である<sup>78)</sup>。

#### (2)その他の症候性内分泌性腫瘍

ガストリノーマ (Zollinger-Ellison 症候群) は小児から高齢者にみられ、男性にやや多い。ガストリンは胃酸の分泌を亢進させ、過酸・消化性潰瘍に伴う腹痛や胸やけ症状をきたすと共に、小腸への多量の胃酸付加による下痢をしばしば伴う。膵頭部十二指腸を含むgastrinoma triangleに85%が存在する。診断には選択的動脈内セクレチン注入試験(SASI test)が有用とされる<sup>79)</sup>。

VIPoma (WDHA 症候群) は小児から高齢者にみられ、女性に多い。腫瘍由来のVIP (vasoactive intestinal polypeptide)による腸液、膵液の分泌刺激と、文字どおり腸吸収機能抑制作用による大量の水様性下痢 (watery diarrhea)、低カリウム血症 (hypokalemia)、および低~無胃酸症 (achlorhydria)を示す。診断上、空腹時血中VIPの上昇が認められる。

#### (3)無症候性腫瘍

ホルモンによる症状はなく、腹部腫瘤の触知、腹痛、黄疸などの症状が出現する。30~50歳の女性に多い。最近では、腹部超音波検査で自覚症状のない無症候性腫瘍が発見され、膵癌との鑑別が困難な場合がある。小さな腫瘍に対しては経過観察あるいは適応があれば核手術を含む縮小手術が施行され、大きくなって発見された腫瘍に対しては定型的な膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術が基本的な術式となる<sup>80)</sup>。

## 2) 腫瘍形成性膵炎

腫瘍形成性膵炎は限局性の膵腫大や腫瘤を形成する特殊な膵炎を指し、もちろん腫瘍ではないが膵癌との鑑別診断で問題となる。

検査成績では血液検査において、CA19-9の陽性率が膵癌よりも低く、陽性例でも正常値の3

倍以内である。腹部超音波検査、EUSでは膵癌より腫瘍内部のエコーレベルが低く、膵実質との境界はより不鮮明である。尾側膵管の拡張は軽度であるが不整を呈することがある。主膵管が腫瘍内部を貫通する **penetrating duct sign** が見られ、時間経過とともに腫瘍が縮小することがある。内部エコーが変化する所見も膵癌との鑑別に重要である。さらに造影超音波の登場により、血流情報からのアプローチによって膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別もある程度可能となった<sup>81)</sup>。

腹部CT検査では造影効果を認め、乏血性の膵癌と区別しうることが多いが、**Dynamic CT**による腫瘍の血流評価をおこなっても腫瘍形成性膵炎と膵癌を鑑別することが難しい症例もある<sup>82)</sup>。**FDG-PET**では膵癌と違い集積を認めない<sup>83)</sup>。腹部血管造影では動脈壁不整変化を膵周囲に局限して認めることがあり、さらに門脈の圧排、狭窄を呈することがある。これらの変化は膵癌に比べると軽度であることが多い。また膵癌に認められる不整閉塞像や **encasement** の認められることは皆無に近いことから鑑別診断として有用である。

膵頭部の腫瘍形成性膵炎の場合は **ERC** で下部胆管狭窄を認めるが、閉塞や胆管の偏位像は認めないことが多い。また期間を置いて観察することにより狭窄の経時的軽快が観察されることがある。**ERP**では狭窄部はあってもなだらかで、且つ分枝膵管が造影されてくることが多い。体尾部膵管の拡張は8mm以内に留まることが多いとされている<sup>84)</sup>。

最近、超音波内視鏡下に吸引穿刺膵生検をおこない腫瘍形成性膵炎で正診率100%（ちなみに膵癌では87%）との報告がある。本法は安全性の確認ができれば有用な診断法になっていくものと思われる<sup>85)</sup>。しかし以上のような検査をおこなっても、なお膵癌との確実な鑑別が困難な症例が多く、最終的には膵頭十二指腸切除術を含む切除術が行われる場合がある。病理学的には瀰漫性に高度の線維化と炎症細胞浸潤が認められる<sup>86)</sup>。

#### 4、おわりに

胆道、膵臓領域の良性腫瘍は他領域の腫瘍と同

様 **adenoma carcinoma sequence** の疾患群であり、必要最小限の手術を適応する意味でも、時期を失せず治療することが重要である。良性腫瘍は切除により根治が可能な疾患であるが、胆嚢以外の胆膵領域は腫瘍の局在や拡がりによっては、最小限の手術では対応しにくいところでもある。この領域の疾患群の診断治療には、多彩な画像を駆使し正確な部位診断を行うほかに、良悪の質的診断情報さらに肝胆膵領域の病態生理など豊富な知識をもって判断することが必要である。

#### 文 献

- 1) Burhans R, Myers RT : Benign neoplasms of the biliary ducts. *Amer Surg* 37 : 161-166, 1971
- 2) Shapiro PF, Lefvendahl RA: Tumor of the extrahepatic bile ducts. *Ann Surg* 94 : 61-79, 1931
- 3) Marshall JM : Tumors of the bile ducts. *Surg Gynec Obst* 54 : 6-12, 1932
- 4) 中澤三朗、乾和郎、内藤靖夫、ほか：胆道生検。胆と膵 10 : 543-550、1989
- 5) Chu PT: Benign neoplasma of the extrahepatic biliary duct. *Arch Pathol* 50 : 84-97, 1950
- 6) Dowdy GS, Olin WG, Shelton EL Jr, et al : Benign tumors of the extrahepatic bile ducts. *Arch Surg* 85 : 503-513. 1962
- 7) 正田裕一、木暮洋暉、堀川知、ほか：胆道内視鏡によって発見された総胆管良性腫瘍の1例。臨外 35 : 1335-1339、1980
- 8) 狩野卓夫、前田宏仁、谷口遥、ほか：総胆管の1例。手術 39 : 103-106、1885
- 9) 早雲孝信、中島正継、安田健治朗、ほか：一部に癌の発生をみた総胆管腺腫、胆道 4 : 75-81、1990
- 10) 関弘明、藤田隆、高橋嘉彦、ほか：下部胆管腺腫の2例。胆道 6 : 96-101、1992
- 11) 下田貢、田島充、岡慎二、ほか：Amputa-



- tion neuroma 様所見の認められた中部胆管狭窄の1例. 胆道7 : 88-92、1993
- 12) 諏訪敏一、木村文夫、兼子耕 : 11年間経皮経肝胆管ドレナージにより経過観察をみた断端神経腫の1例. 胆道12 : 183-189、1998
- 13) Allaire GS, Rabin L, Ishak KG, Sesterhenn IA : Bile duct adenoma. *Am J Surg Pathol* 12 : 708-715, 1988
- 14) 鈴木榮太郎、岡本英三、豊坂昭弘、ほか : 総胆管末端部に発生する良性腫瘍について. 胆と膵1 : 501-508、1980
- 15) Albores-Saavedra and Henson DE, Tumor of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Fascicle 22, second series. *Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1986*
- 16) Beazley RM and Blumgart LH : Benign tumors and psuedtumors of the biliary tract.. *Surgery of the liver and biliary tract, 2nd edition volume 2, edited by Blumgart LH, Churchill Livingstone, London, 1994, p807-818*
- 17) Cattell RB, Braasch JW, Kahn F : Polypoid epithelial tumors of the bile ducts. *New Eng J Med* 226 : 57-61, 1962
- 18) 小塚貞雄、坪根幹夫、蜂須賀喜多男 : Vater乳頭部および肝外胆管の癌発生への腺腫の関与. 胆と膵3 : 1033-1040、1982
- 19) 二村雄次、早川直和、豊田澄男、ほか : 経皮経肝胆道鏡. 胃と腸16 : 681 - 689、1981
- 20) 中山雅樹、菊池英亮、栗山茂樹、ほか : 総胆管良性腫瘍 (adenomyomatous hypeplasia) の1例. 胆道2 : 96-100、1988
- 21) 平井一郎、布施明、須藤幸一、ほか : 稀な組織型の胆管、胆嚢腫瘍. 外科治療82 : 915-920、2000
- 22) 村上義昭、児玉節、竹末芳生、ほか : 急性閉塞性化膿性胆管炎を併発した bile duct adenoma の1例. 日消外会誌24 : 1066-1070、1991)
- 23) 岡山安孝、後藤和夫、野口良樹、ほか : 一部癌化を示した多発胆管腺腫 (biliary papillomatosis) の1例. 胆道2 : 89-95、1988
- 24) Veloso FT, Rebeiro AT, Teixeira AA, et al: Biliary papillomatosis: report of a case with 5-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 78 : 645-648, 1983
- 25) Ohta H : Biliary papillomatosis with the point mutation of K-ras gene arising in chongenital choledochal cyst. *Gastroenterology* 105 : 1209-1212, 1993
- 26) 常山幸一、中沼安二 : 胆管乳頭腫症. 日本臨床別冊肝胆道系症候群、肝外胆道編. 81 - 84、1996
- 27) Madden JJ Jr, Smith GW : Multiple biliary papillomatosis. *Cancer* 34 : 1316-1320, 1974
- 28) Gouma DJ, Mutum SS, Benjamin IS, Blumgart LH : Intrahepatic biliary papillomatosis. *Br J Surg* 71 : 72-74,1984
- 29) 志賀淳治 : 肝外胆管腺腫、嚢胞腺腫. 日本臨床別冊, 肝・胆道系症候群 肝外胆道編 : 53-56、1996
- 30) 横田昌明、飯田修平、戸嶋暁之、ほか : 胆摘後の総胆管神経腫の1例. 日消外会誌 23 : 2634-2638、1990
- 31) 斎藤勝彦 : 肝外胆管平滑筋腫瘍. 日本臨床別冊, 肝・胆道系症候群 肝外胆道編 : 64-67、1996
- 32) 足立経一、福本四郎 : 肝外胆管炎症性ポリープ. 日本臨床別冊, 肝・胆道系症候群 肝外胆道編 : 149-151、1996
- 33) 清水泰博、安井健三、森本剛史、ほか : 肝門部 inflammatory pseudotumor の1例. 胆道13 : 349-353、1999
- 34) 藤井義郎、遠藤格、関戸仁、ほか : 胆嚢小隆起性病変の実態. 胆道13:327-331、1999
- 35) 竹原靖明、山下宏治、田中一成 : 胆嚢病変の画像診断. 胃と腸18 : 1033-1040、1983

- 36) 土屋幸浩：コレステロージスとコレステロールポリープ。胆と膵 9：885 - 889、1988
- 37) Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD: Risk factor for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 92:2066-2068, 1997
- 38) 白井良夫、武藤輝一、吉田奎介、ほか：胆嚢隆起病変の外科病理。臨床外科 41：17-23、1986
- 39) 佐藤博道、松浦秀和、田原昌人、ほか：胆嚢微小隆起性病変の種類と鑑別。胆と膵 6:895-901、1985
- 40) Christensen and Ishak: Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. *Arch Pathol* 90：423-432, 1970
- 41) 吉田奎介、白井良夫、土屋嘉昭、ほか：胆嚢ポリープ。医学と薬学、22：83 - 90、1989
- 42) 吉田奎介、白井良夫、内田克之、ほか：胆嚢早期癌の外科病理。消化器外科 15：145-156、1992
- 43) Tsuchiya Y：Early carcinoma of the gallbladder：macroscopic features and US findings. *Radiology* 179：171-175, 1991
- 44) 木村克巳：有茎性胆嚢隆起性病変の超音波診断。日消病誌 94：249 - 60、1997
- 45) Choi WB, Lee SK, Kim MH, et al：A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS. *Gastrointest Endosc* 52：327-379, 2000
- 46) 田中邦哉、仲野明、金谷剛志、ほか：胆嚢癌と鑑別が困難であった腺筋腫症を伴う Fibrous polyp の 1 例。胆と膵 16：817-821、1995
- 47) 二村貢：胆嚢癌の超音波ドプラ法による血流解析。Jpn J Med Ultrasonics 23：363-72, 1996
- 48) 二村貢、山中恒夫、大澤博之、ほか：1 b 型形態をとる胆嚢小隆起性病変の超音波ドプラ法による血流解析。胆道 10：379-389、1996
- 49) 土屋幸治、内村正幸：胆嚢隆起性病変（最大径 20 mm 以下）503 症例の集計成績。日消病誌 83：2086-87、1986
- 50) 鈴木州美、別府倫兄、二川俊二、有山襄：胆嚢小隆起病変に対する肉眼的形態からみた臨床病理学的研究と外科治療方針に関する研究。胆道 10：305-311、1996
- 51) 山口孝二、横畑和紀、清水周次、ほか：胆嚢ポリープの病理。消化器内視鏡 9：749-755、1997
- 52) 渡辺英伸、白井良夫、鬼島宏、ほか：胆嚢癌の臨床病理—特に早期胆嚢癌について。肝胆膵 10：527-534、1985
- 53) Shinkai H, Kimura W, Muto T：Surgical indications for small polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 175：114-117, 1998
- 54) Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T：Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions. *Gut* 46：250-254, 2000
- 55) Terzi C, Sokmen S, Seckin S, et al：Polypoid lesions of the gallbladder：report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 127：622-627, 2000
- 56) Mainprize KS, Gould SWT, Gilbert JM：Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 87：414-417, 2000
- 57) Albores-Saavedra J：Histological typing of tumors of the gallbladder and extrahepatic bileduct, World Health Organization. International histological classification of tumors. Berlin. Springer-Verlag, 1991
- 58) Ochsner SF, Ochsner A：Benign neoplasma of the gallbladder: diagnosis and surgical implications. *Ann Surg* 151：

- 630-637, 1960
- 59) Kimura W, Muto T, Esaki Y : Incidence and pathogenesis of villous tumor of the gallbladder, and their relation to cancer. *J Gastroenterol* 29 : 61-65, 1994
- 60) 糸井隆夫、渡辺英伸、廖昭銘、松林宏行：胆嚢腺腫内癌。日本臨床別冊、肝・胆道系症候群 肝外胆道編：311-313, 1996
- 61) Shepard VD, Walters W, Dockerty MB : Benign neoplasms of the gallbladder. *Arch Surg* 45 : 1-18, 1942
- 62) 金光敬一郎, 平岡武久, 辻龍也, ほか:慢性胆嚢炎と胆嚢癌の鑑別診断。臨外 58 : 157-164, 2003
- 63) 北村次男:胆嚢線維黄色肉芽腫。日本臨床別冊、肝・胆道系症候群 肝外胆道編:196-198, 1996
- 64) 渋谷宏行, 阿部章彦, 恩村雄太:Xantho-granulomatous cholecystitis 41例の臨床病理学的検討。胆と膵5 : 185-190, 1984
- 65) 村上友則, 佐々木誠, 古川正人, ほか : 形成過程を観察しえた黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例:胆道16 : 325-330, 2002
- 66) Ishizuka D, Shirai Y, Tsukada K, Hatakeyama K : Gallbladder cancer with intratumoral anechoic foci : a mimic of adenomyomatosis. *Hepatogastroenterology*, 45, 927-929, 1998.
- 67) Fotopoulos JP, Carmptom AR. : Adenomyomatosis of the gallbladder. *Med Clin North Am* 48 : 9-36, 1964
- 68) Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T : Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. *Cancer*, 69, 2647-2652, 1994
- 69) 生天目信之:分節型胆嚢アデノミオマトーシスの底部側粘膜は前癌状態である。新潟医学会雑誌, 117, 719-726, 2003
- 70) Haradome H, Ichikawa T, Sou H, et al : The pearl necklacesign : an imaging sign of adenomyomatosis of the gallbladder at MR cholangiopancreatography. *Radiology*, 227, 80-88, 2003
- 71) 坂東正、霜田光義、長田拓哉、塚田一博:胆管非拡張型膵胆管合流異常に合併した胆嚢 papillomatous cholesterosis の1例。胆道13 : 55-59, 1999
- 72) 児玉節、横山隆:胆嚢異所性組織(胃粘膜、腸管粘膜、膵組織、肝組織)、日本臨床別冊、肝・胆道系症候群 肝外胆道編 360-362、1996
- 73) 山際健太郎、川原田義文:膵内分泌腫瘍。外科治療 82 : 887-896、2000
- 74) Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al : Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 341 : 635-644, 1999
- 75) Mignon M, Cadiot G : Gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome) : Surgical disease of the pancreas. third edition Edited by Howard JM, et al, Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, 1998, p733-744
- 76) Soga, J et al : Pancreatic endocrinomas : A statistical analysis of 1857 cases. *J Hep Bil Pancr Surg* 1 : 522-529, 1994.
- 77) Imamura M : Progress in the field of pancreatic endocrine tumors in Japan. *Pancreas* 16 : 379-384, 1998
- 78) 宗岡克樹, 塚田一博, 黒崎功, ほか:インスリノーマの術中局在診断。日消外会誌 34 : 150-154, 2001
- 79) 加藤雅之, 細谷亮, 伊丹淳, ほか:選択的動脈内セクレチン注入試験によるガストリノーマの診断。胆と膵 20 : 139-142, 1999
- 80) 木村理:非機能性膵内分泌腫瘍の診断と治療の現況。日消病誌 101 : 373-381, 2004
- 81) 小井戸一光, 市村健, 廣川直樹、ほか:超音

波検査・造影超音波検査による膵疾患の診断。

消化器内視鏡 15 : 651-659、2003

82) 北郷実, 相浦浩一, 鈴木慶一, ほか: 腫瘍形成性慢性膵炎と膵癌との鑑別 血流評価を含めた画像解析とそのスコア化。胆と膵 23 : 673-678、2002

83) 中本裕士, 阪原晴海, 東達也: FDG-PET による腫瘍形成性膵炎と膵癌の鑑別診断。胆と膵 4 : 323-327、1999

84) 安藤達也, 山中若樹, 田中渉, ほか: 腫瘍形成性膵炎と膵癌の術前鑑別診断について。胆と膵 20 : 513-518、1999

85) 原和生, 山雄健次, 大久保賢治, ほか: 超音波内視鏡下吸引穿刺膵生検の適応と成績。胆と膵 24 : 427-431、2003

86) 石樽清, 金子哲也, 越川克己, ほか: 閉塞性黄疸と門脈狭窄をきたした腫瘍形成性膵炎の1例。膵臓 18 : 67-72、2003